

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



“Sulfato de magnesio como factor de riesgo para hemorragia obstétrica”

Por

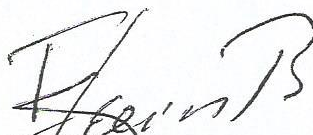
DR. (A) MARIANA MELENDEZ LÓPEZ

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
SUBESPECIALISTA EN PERINATOLOGIA**

FEBRERO, 2016

“Sulfato de magnesio como factor de riesgo para hemorragia obstétrica”

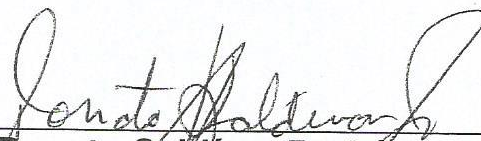
Aprobación de la tesis:



Dr. José Luis Iglesias Benavides
Profesor del Servicio de
Obstetricia



Dr. Juan Antonio Soria López
Profesor del Servicio de
Obstetricia



Dr. Donato Saldivar Rodríguez
Jefe de Departamento de
Ginecología y Obstetricia



Dra. Sci. Geraldina Guerrero
González
Coordinadora de Investigación



Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz
Maldonado
Subdirector de Estudios de
Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

Dedico este trabajo con todo mi amor y cariño a mi familia que son mis padres y mis hermanas, porque gracias a Dios y a pesar de la distancia este logro es de todos nosotros.

A mi esposo que ha tenido la paciencia de estar conmigo a lo largo del camino y porque sin su amor y cuidado no me hubiera sido posible superar las dificultades de esta carrera.

A mis maestros por su paciencia, sus enseñanzas y por dedicar su tiempo a mi trabajo, sin su ayuda hubiera sido más difícil terminar este proyecto.

Por último a mis compañeros, con quienes a lo largo del tiempo se ha formado una sólida amistad que perdurará por muchos años, gracias por su amor fraternal.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. PLANTEAMIENTO DE LA PREGUNTA	14
3.1 Justificación de la Investigación	15
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	16
4.1 Objetivos Generales	16
4.2 Objetivos Particulares	16
Capítulo V	
5. HIPÓTESIS	17
5.1 Hipótesis Alterna	17
5.2 Hipótesis Nula	17
Capítulo VI	
6. MATERIAL Y MÉTODOS	18
6.1 Diseño de estudio	18
6.2 Recolección de datos	19
6.3 Análisis estadístico	20
Capítulo VII	

7. RESULTADOS	22
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN	27
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN	30
Capítulo X	
10. BIBLIOGRAFÍA	31
Capítulo XI	
11. ANEXOS	37

INDICE DE TABLAS

Tabla

1. Datos estadísticos en cuanto edad gestacional y materna en casos y controles.....pg. 22
2. Datos estadísticos descriptivos.....pg. 23
3. Relación de hemorragia obstétrica con el tiempo de sulfato.....pg. 23
4. Relación de atonía con tiempo de uso de sulfato.....pg. 24
5. Relación del tiempo de uso del sulfato de magnesio con la presencia de hemorragia obstétrica.....pg. 25
6. Tiempo total de uso de sulfato y su relación con atonía uterina...pg.26

LISTA DE ABREVIATURAS

HO: Hemorragia obstétrica

HPP: Hemorragia postparto precoz

RR: Riesgo relativo

IC: Intervalo de confianza

RN: Recién nacido

SDG: Semanas de gestacion

CAPITULO I.

RESUMEN

El sulfato de magnesio ha sido asociado con un incremento de cuatro veces el riesgo de HO en pacientes con preeclampsia, siendo la atonía uterina un posible efecto adverso del fármaco. La HO es la primera causa de muerte materna en México.

Objetivo: Determinar el riesgo de hemorragia obstétrica e histerectomía secundarias a atonía uterina en pacientes tratadas con sulfato de magnesio.

Material y métodos: estudio observacional, longitudinal, comparativo, prospectivo, no ciego que incluyó pacientes de edad indistinta, cursando embarazo mayor de 24 semanas sometidas a cesárea (electiva o de urgencia), tratadas previo a la cirugía con sulfato de magnesio, con hematocrito y hemoglobina séricas determinados 72 horas previas a internamiento. Se excluyeron pacientes con antecedente de hemorragia obstétrica, feto macrosómico o su sospecha, polihidramnios, embarazo múltiple, trabajo de parto con fase activa prolongada o muy rápida, uso de cualquier tocolítico previo a cesárea durante al menos 8 horas, uso de oxitocina previo a la cesárea durante al menos 4 horas, corioamnionitis y miomatosis uterina o malformaciones mullerianas visualizadas en cirugías.

Resultados: Participaron 116 pacientes como casos y 99 controles. La relación entre el sangrado total y el tiempo de administración del sulfato de magnesio resultó significativa. Existe riesgo relativo 0.8 con IC 95% en cuanto a la relación al tiempo de uso de sulfato de magnesio, el sangrado total y la atonía uterina.

Conclusión: el tratamiento con sulfato de magnesio tiene relación con el incremento del riesgo de la hemorragia obstétrica

Palabras clave: hemorragia obstétrica, preeclampsia severa, sulfato de magnesio, hemorragia postparto precoz, atonía uterina.

CAPÍTULO II.

INTRODUCCION

La hemorragia postparto es una de las complicaciones obstétricas más temidas por ser una de las tres primeras causas de mortalidad materna en el mundo.¹ Tradicionalmente basados en los estudios de Pritchard,² la hemorragia obstétrica (HO) fue definida como una pérdida sanguínea mayor de 1000 ml después de la cesárea, o como la pérdida hemática superior a 500 ml tras un parto vaginal o a 1.000 ml tras una cesárea.³

Posteriormente se agregaron otros dos criterios diagnósticos: disminución de 10% en el hematocrito posterior al nacimiento o bien, la necesidad de hemotransfusión por cambios hemodinámicos. Utilizando estos últimos criterios, la incidencia de HO en nacimientos por cesárea varía entre 1 y 11%.⁴

Se menciona como hemorragia postparto precoz (HPP) a aquella que ocurre durante las primeras 24 horas tras el parto y es generalmente la más grave.⁵ Las causas incluyen atonía uterina, traumas, laceraciones, retención de productos de la concepción y alteraciones de la coagulación, siendo la más frecuente la atonía.⁶ El diagnóstico es clínico y el tratamiento ha de contar con medidas generales de soporte vital y otras más específicas de carácter etiológico. Afortunadamente, es potencialmente evitable en la mayoría de los casos si se sigue una adecuada estrategia de prevención activa y sistemática en la fase de alumbramiento de todos los partos.

Se considera la HO como la primera causa de muerte materna en México. En el año 2014, se registraron un total de 177 muertes maternas por HO y se calculó una Razón de Muerte Materna de 7.6 defunciones por cada 100 mil nacimientos.⁷

Evidencia reciente proveniente de países desarrollados, demuestra una elevación en la incidencia de HO, especialmente la ocasionada por atonía uterina.⁸ Ésta última, se encuentra presente en 75-90% de los casos de HO, por lo cual es considerada su principal etiología.⁹ Identificar la causa de dicho aumento en la hemorragia por atonía uterina es importante para planear estrategias de prevención. Estudios recientes han examinado varias causas potenciales que incrementan la HO, incluidos cambios en las

características maternas y del embarazo como lo son la edad materna elevada, obesidad y multiparidad, y también cambios en la práctica obstétrica.¹⁰

En la mayor parte de los casos no es posible predecir este problema, ya que del 60 al 90% puede no haber factores de riesgo, por lo que el clínico deberá evaluar a cada mujer y efectuar el manejo apropiado.¹¹

El sulfato de magnesio ha sido asociado con un incremento de cuatro veces el riesgo de HO en pacientes con preeclampsia, siendo la atonía uterina un posible efecto adverso del fármaco.¹³ Éste incremento en la HO podría ser ocasionado por alguno de los siguientes 3 efectos:¹⁴ 1) vasodilatación, 2) prolongación del intervalo de contracción del útero y 3) el aumento en el tiempo de sangrado e inhibición significativa en la agregación plaquetaria.¹⁵

Desde su primer uso reportado en 1916,¹⁶ el sulfato de magnesio es uno de los medicamentos más utilizados en obstetricia. Una vez que se estableció como tratamiento de elección en la eclampsia,¹⁷ también se reportó su efecto quiescente en el útero grávido y se volvió un importante tratamiento tocolítico.¹⁸ Su administración parenteral tiene un rápido inicio de acción, los niveles terapéuticos son alcanzados inmediatamente por vía intravenosa, y después de 60 minutos en la administración intramuscular.¹⁹

Su principal uso representa la primera elección para prevenir la aparición de convulsiones en las mujeres con preeclampsia severa. Además, se ha relacionado con una reducción significativa en su recurrencia.²⁰ La dosis de impregnación es de 6 g diluidos en 100 mL de solución glucosada al 5% administrados por vía intravenosa en 20 a 30 minutos, seguidos por una dosis de mantenimiento intravenosa de 1-2 g/h. La infusión debe iniciarse al ingreso de la paciente y continuar durante 24 horas después del evento obstétrico o de la última convulsión ecláptica.²¹ Los niveles plasmáticos de magnesio deben medirse en presencia de disfunción renal y/o en ausencia de los reflejos osteotendinosos, debiendo encontrarse entre 5 a 8 mg/dL.²² De ocurrir una segunda convulsión después de haber recibido sulfato de magnesio, se pueden administrar otros 2 g por vía intravenosa a pasar en 5 minutos.²³

Su mecanismo de acción no es entendido del todo, fisiológicamente, el magnesio actúa como un calcio antagonista intracelular en la placa terminal de neuronas y de todo tipo de fibras musculares, principalmente como bloqueo neuromuscular de la d-tubocurarina, mivacurium, rocuronio y vecuronio.²⁴

Es bien sabido que el calcio es crucial para la contracción del músculo liso y se piensa que su inhibición bloquea la interacción actina-miosina y otros canales intracelulares de calcio, resultando en la relajación miometrial y decremento en las contracciones uterinas.²⁵ También se cree que el sulfato de magnesio interfiere con la miosina quinasa de cadena ligera, una enzima sensible al calcio que regula las interacciones actina-miosina, lo cual conlleva también a la relajación del miometrio.²⁶ Actúa también disminuyendo la acetilcolina liberada a la unión neuromuscular, este efecto inhibe la transmisión del impulso nervioso, lo que induce relajación muscular y debilidad.²⁷

Se ha demostrado que tiene propiedades antitrombóticas y vasodilatadoras mediante la estimulación de la liberación de óxido nítrico y prostaciclina, demostrando una inhibición de la función plaquetaria in vitro e in vivo, lo cual se refleja en el tiempo de sangrado prolongado que presentan las pacientes tratadas con sulfato de magnesio.²⁸

Belfort contrariamente en su estudio observó que la HO ocurría en un 2.4% de las mujeres tratadas con sulfato de magnesio versus 1% de las mujeres del grupo control.³⁰

Sin embargo, existen reportes contradictorios de autores que describen que no hay un aumento del Riesgo Relativo (RR) para HO por uso de sulfato de magnesio, reportando un RR de 0.964 (IC 95% 0.866–1.050).²⁹

La sospecha de ésta correlación entre el sulfato de magnesio y el incremento de la HO en la última década se explica por tres razones importantes en relación a lo descrito anteriormente.

1. El sulfato de magnesio es ampliamente usado para la prevención de la eclampsia durante el embarazo. Aunque su mecanismo es desconocido se sabe que causa vasodilatación de los vasos distales a la arteria cerebral media ejercitando un efecto de alivio a la isquemia cerebral.³¹ Además es efectivo

como antihipertensivo, este efecto podría ser explicado también por vasodilatación. Esta vasodilatación puede inducir teóricamente una HO.

2. El sulfato de magnesio se puede aplicar como tocolítico por lo tanto una atonía o hipotonía uterina puede ser posible por el uso de éste fármaco.
3. Hay un aumento en el tiempo de sangrado en pacientes con preeclampsia tratada con sulfato de magnesio. Además hay una inhibición significativa en la agregación plaquetaria.³²

En relación al efecto quiescente del sulfato de magnesio sobre el miometrio, se ha observado un efecto inhibitorio en las contracciones uterinas espontáneas o estimuladas in vivo e in vitro, esto debido, en una mayor proporción, a una prolongación del intervalo de contractilidad del miometrio, más que a la inhibición de la fuerza contráctil.³³ Esto se demostró por las concentraciones necesarias para lograr estos efectos en el miometrio, la prolongación del intervalo de contractilidad se produjo a una concentración de 10 ug/ml de sulfato de magnesio, y la inhibición de la fuerza contráctil a una concentración de 1000 ug/ml.³⁴

El sulfato de magnesio se le ha relacionado con la fisiología de la contractilidad del miometrio, activando el adenilato ciclasa e incrementando AMP, el cual promueve la captación del Ca^{+2} por el retículo sarcoplásmico y reduce la concentración intracelular de Ca^{+2} . La Ca^{+2} - ATPasa del retículo sarcoplásmico media principalmente la frecuencia contráctil.³⁵

Estudios previos han demostrado que la fuerza contráctil y la entrada de Ca^{+2} estimulada por oxitocina en mujeres embarazadas es inhibida por el sulfato de magnesio y así mismo la oxitocina es capaz de revertir el efecto relajante del sulfato de magnesio en el miometrio, aunque a una dosis significativa mayor de oxitocina en pacientes tratados con sulfato de magnesio.³⁶ Esto puede sugerir que un posible efecto del sulfato de magnesio es la hipotonía uterina.

En estudios realizados sobre el uso de sulfato de magnesio, se han observado como resultados secundarios el aumento o no de la incidencia de HO. El Magpie trial es uno de los estudios más importantes por los 7927 pacientes que incluyó en él, siendo el

resultado más relevante que no se observó un cambio significativo en la incidencia de HO en las mujeres tratadas con sulfato de magnesio, dato que prevaleció sobre otros estudios debido a que ningún otro tuvo un número de pacientes semejante al primero.²⁴

Otro aspecto observado es que la dosis de sulfato de magnesio pudiera influir en el riesgo de HO. Sin embargo, es necesario realizar más estudios, en los cuales el objetivo principal sea la determinación del riesgo relativo de HO en pacientes tratadas con sulfato de magnesio.

CAPITULO III

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una relación entre el uso de el sulfato de magnesio en pacientes con diagnósticos de preeclampsia severa, eclampsia y síndrome de Hellp y el riesgo de hemorragia obstétrica debido a una atonía uterina siendo esta un probable efecto secundario del uso de este medicamento para neuroprotección de la paciente y así prevenir un accidente cerebrovascular.

CAPITULO IV

JUSTIFICACION

El sulfato de magnesio es el fármaco más utilizado para la prevención y tratamiento de la eclampsia⁽¹⁶⁾, ha demostrado ser superior a otros anticonvulsivantes como diazepam, fenitoina y el cóctel lítico ⁽²⁴⁻²⁷⁾. Una vez que se estableció como tratamiento de elección en la eclampsia, también reportó su efecto quiescente en el útero grávido y se volvió una opción de tratamiento tocolítico.⁽¹⁷⁾ Debido a estos dos efectos, el sulfato de magnesio se ha convertido en uno de los medicamentos más usados en obstetricia.

Hasta la fecha se cuenta con numerosos estudios que comprueban los diferentes usos del sulfato de magnesio ⁽²⁸⁾ de estos, de forma secundaria se ha calculado el riesgo relativo de HO sin embargo se ha observado una gran diferencia en este cálculo. Por éste motivo es importante realizar estudios donde el objetivo principal sea la determinación del riesgo que realmente representa el uso de sulfato de magnesio en HO.

El comprobar que el riesgo de HO se incrementa en paciente tratadas con sulfato de magnesio, nos permitirá tomar las medidas necesarias para el manejo adecuado de la atonía uterina esperada, así como la pérdida sanguínea secundaria la causante de la elevada mortalidad materna de ésta patología.⁽²⁹⁻³⁰⁾

CAPITULO IV

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar el riesgo de hemorragia obstétrica secundaria a atonía uterina en pacientes tratadas con sulfato de magnesio.

Objetivo particular

Calcular el riesgo de histerectomía obstétrica por hemorragia obstétrica secundaria a atonía uterina en mujeres tratadas con sulfato de magnesio.

CAPÍTULO V

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna

El tratamiento con sulfato de magnesio incrementa el riesgo de hemorragia obstétrica secundaria a atonía uterina.

Hipótesis nula

El tratamiento con sulfato de magnesio no modifica el riesgo de hemorragia obstétrica secundaria a atonía uterina.

CAPÍTULO VI

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño metodológico del estudio

Es un estudio observacional, longitudinal, comparativo, prospectivo, no ciego donde se buscó la asociación sobre el uso del sulfato de magnesio como causal de hemorragia obstétrica en pacientes diagnosticadas con preeclampsia severa, eclampsia o síndrome de HELLP, siendo el lugar de referencia la consulta de Obstetricia. Este proyecto fue registrado ante el Comité de Ética del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” con el número de Registro G115-003.

Se incluyeron pacientes de edad indistinta, cursando embarazos mayores de 24 semanas sometidas a operación cesárea (electiva o de urgencia), quienes antes de la cirugía fueron tratadas con sulfato de magnesio y que contaban con hematocrito y hemoglobina séricas determinados en un lapso máximo de 72 horas previas a su internamiento.

Se excluyeron pacientes con antecedente de hemorragia obstétrica en embarazo previo, feto macrosómico o con sospecha de macrosomía (peso fetal estimado por método clínico de Johnson o por ultrasonido [Hadlock 4] mayor de 4000 gramos), polihidramnios (índice de líquido amniótico determinado por método de Phelan mayor de 24 cm), embarazo múltiple, trabajo de parto con fase activa prolongada (mayor de 12 horas) o muy rápida (dilatación cervical ≥ 10 cm/hora), uso de cualquier fármaco tocolítico previo a la cesárea durante al menos 8 horas, uso de oxitocina previo a la cesárea durante al menos 4 horas, corioamnionitis clínica (definida como hipertermia materna mayor de 38° C y dos de las siguientes condiciones: leucocitosis materna $> 15,000$ células/mm³, taquicardia materna > 100 latidos/minuto, taquicardia fetal > 160 latidos/minuto, dolor o hipersensibilidad uterina, fetidez del líquido amniótico) y miomatosis uterina o

malformaciones mullerianas visualizadas en cirugías previas o comprobadas ecográficamente, por ser factores de riesgo de atonía uterina.

Se eliminaron pacientes por hallazgo de acretismo placentario transcesárea, sangrado durante la cesárea proveniente de la pared abdominal o por lesión vascular (cualquier sangrado excesivo no causado por atonía uterina) y aplicación de anestesia general (fármacos inhalados que incrementaron el riesgo de atonía uterina)

RECOLECCIÓN DE DATOS

La información fue obtenida de los siguientes registros de datos encontrados en el expediente de cada paciente:

- Historia clínica
- Hoja de procedimiento quirúrgico
- Hoja de partograma
- Hoja de registro anestésico

Instrumento de recolección de información

La información se recolectó en una hoja de Excel en la cual contenía los siguientes datos:

- Nombre
- Expediente
- Edad Materna
- Paridad

- Edad gestacional
- Diagnóstico preoperatorio
- Peso del recién nacido
- Presencia o ausencia de factores de riesgo: Macrosomía fetal, polihidramios, embarazo múltiple, tumores uterinos, malformaciones uterinas, tocolíticos, infección intramniótica o trabajo de parto prolongado
- Atonía uterina
- Sangrado total
- Hemorragia obstétrica
- Histerectomía obstétrica

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión para describir las variables en estudio. Se determinó la incidencia de HO en pacientes tratadas con sulfato de magnesio durante el período de estudio.

Las variables cuantitativas consideradas para el análisis fueron la edad materna (expresada en años), la edad gestacional (expresada en semana y días), el peso del recién nacido (expresado en gramos), el tiempo entre el inicio de la infusión de sulfato de magnesio y el nacimiento (expresado en horas) y el sangrado total (expresado en ml); mientras que las variables cualitativas consideradas incluyen el diagnóstico preoperatorio, la presencia de otros factores de riesgo de atonía uterina, la utilización de sulfato de magnesio, la hemorragia obstétrica, la atonía uterina y la histerectomía obstétrica.

Los datos de ambos grupos fueron evaluados inicialmente con la prueba de validación de hipótesis de T de Student para muestras independientes. Se determinaron riesgos relativos (RR) según los objetivos primario y secundario en ambos grupos y con intervalos de confianza (IC) del 95%. Además se calculó el riesgo relativo mediante la prueba de Mantel-Haenszel de homologación de las variables. El análisis estadístico fue realizado con los programas estadísticos Epicalc 2000® y SPSS v15.

CAPITULO VII

RESULTADOS

Se evaluaron 215 pacientes de las cuales 116 fueron asignadas al grupo de casos y 99 al de controles. En cuanto a la edad materna en el grupo de casos, se encontró como edad mínima de 15 años de edad y como máxima 40 años con una media de 24 años (Tabla 1).

Tabla 1. Datos estadísticos en cuanto edad gestacional y materna en casos y controles.

	Edad gestacional		
	Mínima	Máxima	Media
Casos	27	40	38
Controles	24	41	38
	Edad materna		
	Mínima	Máxima	Media
Casos	15	40	24
Controles	16	40	24

En cuanto a la paridad en el grupo de casos, solamente el 66.4% son primigestas, de los casos el 73.3% tuvieron preeclampsia severa, 19% desarrollaron eclampsia y el 7.8% de las pacientes desarrollaron síndrome de HELLP. A todas se les administró la misma cantidad de sulfato de magnesio con excepción de una paciente de 39 semanas, primigesta, una de las 2 pacientes que presentó un periodo de atonía y por tanto una hemorragia obstétrica (Tabla 3) .El tiempo del uso de sulfato de magnesio previo al evento quirúrgico fue como mínimo 0 horas y un máximo de 66 horas con una media de 10 horas (Tabla 2).

Tabla 2. Datos estadísticos descriptivos

Datos estadísticos descriptivos						
Caso-Control		N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
Caso	Edad	116	15	40	23.02	6.121
	SDG	116	23.5	42.0	36.349	3.6696
	Tiempo entre sulfato y cirugía	116	0	66	10.53	10.561
	Tiempo de sulfato	116	24	90	34.22	10.657
	Peso del RN	116	570	4670	2559.79	819.059
	Sangrado total	116	100	1400	433.71	187.948
	N	116				
Controles	Edad	99	15	40	24.16	6.151
	SDG	99	24.1	41.6	36.665	4.4090
	Tiempo entre sulfato y cirugía	99	0	0	0.00	0.000
	Tiempo de sulfato	99	0	0	0.00	0.000
	Peso del RN	99	600	4410	2755.43	855.152
	Sangrado total	99	150	2300	406.97	246.015
	N	99				

Tabla 3. Relación de hemorragia obstétrica con el tiempo de sulfato.

Prueba T					
Estadísticas de grupo					
	Hemorragia obstétrica	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo de Sulfato	Si	2	26.00	2.828	2.000
	No	213	18.39	18.868	1.293

La edad mínima de gestación fue de 27 y la máxima de 40 semanas con una media de 38 semanas (Tabla 2), siendo la indicación principal de la cesárea las presiones arteriales de difícil control y un cérvix no favorable.

Solamente tres pacientes presentaron productos macrosómicos de embarazos de 38.4 y 39 semanas respectivamente; y 5 casos fueron embarazos múltiples.

El sangrado total en estas pacientes fue como mínimo 100 ml, una máxima de 1400 ml y una media 433 ml y el peso del recién nacido fue como mínimo 570 gramos, máximo 4670 gramos y una media 2559 gramos (Tabla 2). De todos los sujetos de estudio solamente 2.6% (n=3) presentaron atonía uterina, de los cuales dos presentaron hemorragia obstétrica y uno tuvo eversión uterina (Tabla 4). Se pudo observar un incremento en la razón de momios con respecto a que el trabajo de parto prolongado se relaciona positivamente con la atonía uterina hasta en un 110% (RR 1.104). No se realizó ninguna histerectomía obstétrica en ninguna de las pacientes incluidas en este estudio.

Tabla 4. Relación de atonía con tiempo de uso de sulfato

Prueba T					
Estadísticas de grupo					
	Atonía	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
Tiempo de Sulfato	Si	3	25.67	2.082	1.202
	No	212	18.36	18.907	1.299

En el grupo control se encontró que el 33% de las pacientes son primigestas, ninguna presentó preeclampsia, eclampsia o estado hipertensivo del embarazo. No presentaron hemorragia obstétrica por alguna causa y no fueron manejadas con sulfato de magnesio. (Tabla 2). En cuanto a la edad gestacional se obtuvo una mínima de 16 años, una máxima de 40 años y una media de 24 años y la edad materna fue de un mínimo 24 semanas, máxima 40 semanas y una media de 24 semanas (Tabla 2). El sangrado total fue como mínimo 150 ml, un máximo de 2300ml y una media de 406ml.

El peso al nacimiento como mínimo fue de 600 gramos, máximo 4410 gramos y una media 2755 gramos (Tabla 2).

Dos pacientes presentaron datos de infección intrauterina cursando ambas la semana 32 con ruptura prematura de membranas de más de 12 horas de evolución sin ser un causal de hemorragia obstétrica.

Después de analizar los datos mediante la prueba T de Student, la relación entre el sangrado total y el tiempo de administración del sulfato de magnesio resultó significativa (Tabla 5).

Tabla 5. Relación del tiempo de uso del sulfato de magnesio con la presencia de hemorragia obstétrica

Pruebas de muestras independientes										
		Pruebas de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig	t	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo de sulfato	Se asumen varianzas iguales	7.270	0.008	0.569	213	0.570	7.610	13.373	-18.751	33.971
	No se asumen variaciones iguales			3.196	2.009	0.085	7.610	2.381	-2.594	17.815

Tras realizar las pruebas para determinar el riesgo relativo, solamente se identificó una relación significativa en cuanto al tiempo de uso de sulfato de magnesio, el sangrado total y la atonía uterina (Tabla 5 y 6).

Tabla 6. Tiempo total de uso de sulfato y su relación con atonía uterina.

Pruebas de muestras independientes										
		Pruebas de Levene de calidad de varianzas		Prueba t para la igualdad de medias						
		F	Sig	t	gl	Sig (bilateral)	Diferencia de medias	Diferencia de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia	
									Inferior	Superior
Tiempo de sulfato	Se asumen varianzas iguales	11.689	0.001	.668	213	0.505	7.308	10.942	-14.260	28.876
	No se asumen variaciones iguales			4.130	9.275	0.002	7.308	1.769	3.324	11.293

CAPÍTULO VIII

DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo era determinar el riesgo de hemorragia obstétrica secundaria a atonía uterina en pacientes tratadas con sulfato de magnesio debido a su efecto sobre la contractibilidad uterina y determinar en segunda instancia si esta llevaría a realizar una histerectomía obstétrica. Dentro de las variables a estudiar se encontraban la edad materna, las semanas de gestación, total sanguíneo, el tiempo total de uso de sulfato y previo a la cirugía.

A pesar de no poder conseguir de manera significativa una razón de momios para poder establecer como factor de riesgo, que el uso prolongado del sulfato de magnesio aumenta el riesgo de sangrado, los resultados de este estudio comprueban la hipótesis alterna mediante la prueba de T de Student, estableciendo una relación significativa entre el tiempo de uso de sulfato de magnesio y la hemorragia obstétrica, así como una relación significativa entre el tiempo del uso del sulfato y la atonía uterina.

Los resultados de este trabajo coinciden con datos documentados en la literatura, en relación a los factores de riesgo de una hemorragia obstétrica,³¹ Como el hecho en un parto prolongado, tiene un 82.8% de probabilidad de presentar alguna hemorragia obstétrica. El hecho de presentar atonía uterina desencadena prácticamente en un 142% de hemorragia con un riesgo relativo de 1.1. El uso del sulfato de magnesio se relaciona con un 98.3% de sangrado. Todo esto a la luz

de requerir la prueba de Mantel-Haenszel para la homologación de las variables. Lo que sí se pudo observar fue un incremento en la razón de momios con respecto a que el trabajo de parto prolongado se relaciona positivamente con la atonía uterina hasta un 110% (RR 1.104).

Esto lo podemos corroborar con la literatura, ya que el principal signo de la atonía uterina es el sangrado.³²

Con esto podemos deducir que sí existe alguna relación entre el uso del sulfato de magnesio y las hemorragias obstétricas. Esta cumple con la premisa del índice de significancia del error menor al 5% equivalente 0.8% arrojado en la suma de varianzas mediante la prueba de Mantel-Haenszel. Ya que rechaza la hipótesis nula, tal vez con un mayor número de pacientes para evitar como se mencionó anteriormente el error tipo I, debido a una baja significancia con las demás pruebas.

Es importante mencionar que en el estudio que realizó Belfort observó que la HO ocurría en un 2.4% de las mujeres tratadas con sulfato de magnesio versus 1% de las mujeres del grupo control.³⁰ Esto a comparación con nuestro estudio el cual mediante la T student se mostró un resultado similar ya que el 2 % de las pacientes sometidas al tratamiento con sulfato de magnesio presentaron un evento de hemorragia obstétrica. Es de vital importancia mencionar que en el estudio realizado por Belfort se utilizó el tratamiento con sulfato de magnesio con más larga duración es decir se les administró por 24 horas durante el labor de parto y 24 horas posterior al evento obstétrico similar al tiempo de administración en nuestro estudio.²³

Al realizar un análisis las variables utilizadas en nuestro estudio se evidenció que debe haber un aumento de riesgo de hemorragia obstétrica en relación a la cantidad administrada de sulfato de magnesio por hora ya que a una de las 3 pacientes que presentó hemorragia obstétrica se le habían administrado 2 gr de sulfato de magnesio por hora en comparación con el resto de las pacientes en las cuales se utilizó el protocolo estándar de nuestra institución de administrar 1 gr por hora de sulfato de magnesio.

Durante el tiempo que se realizó este estudio no se reunieron un gran número de pacientes como es el caso del estudio Magpie el cual incluía una cantidad de 7927 pacientes, en el cual no se observó un cambio significativo en la incidencia de HO en las mujeres tratadas con sulfato de magnesio en comparación con la incidencia de un 2% observado en nuestro estudio. Esto es debido que en el estudio de Magpie se utilizó una dosis de sulfato de magnesio considerada como segura (1 gramo por hora) por solo 24 horas a diferencia estudio Belfort.²⁴ En nuestro estudio se administró la misma dosis como se mencionó previamente.

Debe tenerse en cuenta la dosis y tiempo de uso del sulfato de magnesio en conjunto para prevenir una hemorragia obstétrica. La valoración de la hemoglobina o hematocrito pueden proporcionar un resultado objetivo en cuanto al estudio de la hemorragia obstétrica y el uso del sulfato de magnesio.

En cuanto a la pregunta de si el sulfato de magnesio tiene o no influencia en la pérdida sanguínea durante el evento obstétrico, la respuesta no se ha esclarecido debido a la heterogenicidad en los estudios realizados hasta ahora.

CAPITULO IX

CONCLUSIONES

El tratamiento con sulfato de magnesio se relaciona con el incremento del riesgo de la hemorragia obstétrica; con un riesgo relativo de 0.8 que equivale al 2 % de las pacientes que presentaron hemorragia obstétrica, tratadas con sulfato de magnesio. Esto en relación al tiempo de uso de sulfato como es el uso prolongado del sulfato de magnesio. En este estudio no se pudo establecer el riesgo de histerectomía obstétrica en pacientes con uso de sulfato de magnesio ya que no se presentaron casos que terminaran en histerectomía obstétrica. Con lo cual cabe la posibilidad de realizar más estudios al respecto, teniendo como motivación principal la prevención futura de complicaciones de las hemorragias obstétricas.

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFIA

1. Elu MC, Santos PE. Mortalidad materna: una tragedia evitable. *Perinatol Reprod Hum* 2004; 18: 44-52.
2. Pritchard JA, Baldwin RM, Dickey JC, Wiggins KM. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. II. Red blood cell loss and changes in apparent blood volume during and following vaginal delivery, cesarean section and cesarean section plus total hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1962; 84:1271-1282.
3. Protocolo SEGO. Hemorragia postparto precoz (actualizado en 2013). Disponible en <http://www.sego.es/>.
4. Coombs CA, Murphy EL, Laros Jr RK. Factors associated with hemorrhage in cesarean deliveries. *Obstet Gynecol* 1991;77:77-82.
5. Mercier FJ, Van de Velde M. Major obstetric hemorrhage. *Anesthesiol Clin* 2008;26: 53–66.
6. Lombaard H, Pattinson RC. Common errors and remedies in managing postpartum haemorrhage. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009;23:317–326.
7. Posadas Robledo FJ. Uso de la carbetocina para prevenir la hemorragia obstétrica. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:419-427.
8. Informe semanal de vigilancia epidemiológica. SINAVE/DGE/Salud/Sistema

de notificación inmediata de muertes maternas/Información al 31 de diciembre de 2014.

9. Ford JB, Roberts CL, Simpson JM, Vaughan J, Cameron CA. Increased postpartum hemorrhage rates in Australia. *Int J Gynecol Obstet* 2007; 98:237-243.
10. Joseph K, Rouleau J, Kramer M, Young D, Liston R, Baskett T, for the Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. Investigation of an increase in postpartum haemorrhage in Canada. *BJOG* 2007;114:751–759.
11. Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994-2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:353.e1-353.e6.
12. Kramer MS, Berg C, Abenhaim H, Dahhou M, Rouleau J, Mehrabadi A, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:449.e1-449.e7.
13. Knight M, Callaghan WM, Berg C, Alexander S, Bouvier-Colle MH, Ford JB, et al. Trends in postpartum hemorrhage in high resource countries: a review and recommendations from the International. International Postpartum Hemorrhage Collaborative Group. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2009;9:55.doi:10.1186/1471-2393.
14. Héman LM, Van Der Linden PJQ. Does magnesium sulfate increase the incidence of postpartum hemorrhage? A systematic review. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology* 2011;1:168-173.

15. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:1141-1145.
16. Vadnais MA, Rana S, Quant HS, Salahuddin S, Dodge LE, Lim KH, Karumanchi SA, Hacker MR. The Impact of Magnesium Sulfate Therapy on Angiogenic Factors in Preeclampsia. *Pregnancy Hypertens* 2012; 2(1): 16–21.
17. Hugh ME, Brian MM. Abbreviated Postpartum Magnesium Sulfate Therapy for Women With Mild Preeclampsia. A Randomized Controlled Trial. *ObstetGynecol* 2006; 108: 833–838.
18. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.DOI:10.1002/14651858. CD000025.
19. Mercer BM, Merlino AA. Magnesium sulfate for preterm labor and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2009;114:650-668.
20. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD000025.DOI:10.1002/14651858. CD000025.
21. Fuentes A, Rojas A, Porter KB, Saviello G, O'Brien WF. The effect of magnesium sulfate on bleeding time in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1246-1249.

22. Crowther CA. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth. JAMA 2003;290:2669-2676.
23. Belfort MA, Anthony J, Saade GR, Allen JC. A comparison of magnesium sulphate and nimodipine for the prevention of eclampsia. N Engl J Med 2003; 348: 304-311.
24. Badía A., Baños J.: Fármacos bloqueantes de la placa motriz y bloqueantes ganglionares. En Flórez J (Ed.): Farmacología Humana, 3º edición. Barcelona, Masson S.A., 1997: 277-293.
25. Guay J, Grenier Y, Varin F.: Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. Clin Pharmacokinet 1998, 34(6): 483-496.
26. Meistelman C., Plaud B.: Neuromuscular Blocking Drugs. In Clinical Pharmacology for Anaesthetists. WB Saunders, Harcourt Publishers, 1999: 141-156.
27. Savarese J, Caldwell J, Lien C, Miller R.: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. Miller R. (Ed): Anesthesia, 5th ed. Churchill Livingstone, 2000: 412-490.
28. Sparr H, Beaufort, T, Fuchs-Buder T.: Newer neuromuscular blocking agents. Drugs 2001; 61(7): 919 –942.
29. Stack J.: Neuromuscular blockade. In: Clinical Anesthesia Procedures of the Massachusetts General Hospital, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 181-203.
30. Swerdlow B., Holley F.: Intravenous anesthetics agents. Clin

Pharmacokinet 1987, 12:79-110.

31. Verbeeck R.: Pharmacokinetic drug interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clin Pharmacokinet 1990. 19 (1): 44-66.
32. Wood M.: Pharmacokinetic drug interactions in Anesthetic Practice. Clin Pharmacokinet 1991, 21(4): 285-307.
33. Witlin AG, Friedman SA, Sibai BA. The effect of magnesium sulfate therapy on the duration of labor in women with mild preeclampsia at term: A randomized double blind placebo controlled trial. Am J Obstet Gynecol 1997;176:623-627.
34. The Magpie Trial collaborative group. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie Trial: A randomised placebo controlled trial. Lancet 2002;359:1877-1890.
35. Duley L, Henderson Smart D. Sulfato de magnesio versus fenitoína para la eclampsia. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2003, Issue 4. No.: CD000128. DOI: 10.1002/14651858.CD000128.
36. Duley L, Gulmezoglu AM. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia (Cochrane Review). The Cochrane Library 2003, Issue 1. Art. No.: CD002960.
37. Duley L, Henderson Smart D. Sulfato de magnesio versus diazepam para la eclampsia. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2003, Issue 4. No.: CD000127. DOI: 10.1002/14651858.CD000127.
38. Duley L, Gülmezoglu AM, Henderson-Smart DJ. Magnesium sulphate and

other anticonvulsants for women with pre-eclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 2. Art. No. : CD000025.DOI:10.1002/14651858. CD000025.

39. M.F.M. James. Magnesium in obstetrics. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2010;24;327–337.
40. Baptista González H, Vidal González VM. Tratamiento y soporte transfusional en la mujer con hemorragia obstétrica. Ginecol Obstet Mex 2009;77(4):S87-S128.
41. Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, Liston R, Joseph KS. Risk Factors for Postpartum Hemorrhage: Can We Explain the Recent Temporal Increase? J Obstet Gynaecol Can 2011;33(8):810–819.
42. Elbourne D, Prendiville W, Chalmers I. Choice of oxytocic preparations for routine use in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. BJOG 1988; 95: 17-30.

ANEXO



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. JOSE LUIS IGLESIAS BENAVIDES
Investigador principal
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Presente.-

Estimado Dr. Iglesias:

Les informo que nuestro **Comité de Ética en Investigación** de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario de la Universidad Autónoma de Nuevo León, ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Sulfato de magnesio como factor de riesgo para hemorragia obstétrica"**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **G115-003** participando además la Dra. Mariana Meléndez López, Dr. Flavio Hernández Castro, Dr. Abel Guzmán López, Dr. Gabriel Villagomez Martínez, Dr. med. Donato Saldivar Rodríguez y el Dr. Juan Antonio Soria López como Co-Investigadores. Además del siguiente documento.

- Protocolo en extenso, de fecha 15 de abril del 2015.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de ustedes.

Atentamente,
"Alere Flammam Veritatis"
Monterrey, N.L. 20 de Abril del 2015

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética en Investigación



Comité de Ética en Investigación
Comité de Investigación

Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Av. Gonzalitos, Col. Mitras Centro, 64460 Monterrey, N.L. México Apartado Postal 1-4469
Teléfonos: (+52) 8329 4050 Ext. 2870 al 2874. Correo Electrónico: investigacionclinica@meduani.com



Septiembre 15, 2014